Aus der Königl. chirurgischen Klinik und dem chemischen Laboratorium des physiologischen Instituts zu Breslau.

Das Verhalten des Salizins im tierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Kgl. Universität Breslau

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

vorgelegt von

Kaoru Omi
aus Tango-Japan.

AGAD. BIBLIOTEKA

Breslau 1907.
Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.
Referent: Professor Dr. Hürthle.
Dekan: Geheimrat Prof. Dr. v. Strümpell.

Meiner Mutter in Dankbarkeit.

Auf dem 15. internationalen medizinischen Kongress zu Lissabon hat Jayme Ferreira einen Vortrag gehalten „über zwei neue Methoden zur Bestimmung der Insuffizienz des Pankreas“. Die eine von diesen sollte darauf beruhen, dass Salizin, ein Glykosid, welches durch die Diastase des normalen Pankreas in Zucker und Saligenin zerlegt werde, bei Erkrankungen des Pankreas diese Spaltung in geringerem Masse erfahre. Den Umfang der Spaltung solle man beurteilen nach der jeweiligen Menge von Salizylsäure, die aus dem Saligenin durch Oxydation im Stoffwechsel entstehe und mit dem Harn ausgeschieden werde. So wenigstens fasse ich das Referat auf, in dem es heisst: „Bei Einführung von Gelatinekapseln mit Salizin sieht man, ob die Pankreasfunktion wenig oder gar nicht betroffen ist. Der Urin muss Salizylsäure-Reaktion zeigen und die Fehlingsche Lösung reduzieren.“

Wie wir bald sehen werden, war die Voraussetzung, von der Ferreira ausging, nämlich, dass die Diastase des Pankreas das Salizin zerlege, eine irrtümliche. Es war aber möglich, dass seine klinischen Beobachtungen richtig

waren und auf irgend welche, uns noch unbekannte Einwirkungen der Organe auf Glykoside, die durch das Pankreas beeinflusst werden, hindeuteten. Ich folgte daher gern der Aufforderung von Herrn Geheimrat Garrè, die experimentellen Grundlagen der Methode von Ferreira einer Nachprüfung zu unterziehen und tat dies im chemischen Laboratorium des physiologischen Instituts mit freundlicher Unterstützung von Professor Röhmann.

Die Untersuchung umfasste folgende Fragen:

1. Wirkung der Fermente und der Fäulnis auf Salizin;
2. Wirkung von Organextrakten auf Salizin;
3. Verhalten des Harns nach stomachaler und subkutaner Einführung von Salizin
   a) beim normalen Tier und Menschen,
   b) beim Hunde nach Pankreasexstirpation.

1. Wirkung der Fermente und der Fäulnis auf Salizin.

Dass die Diastase des Speichels auf Salizin spaltend wirke, war von einigen älteren Forschern, im besonderen von Städeler[19])*) angegeben worden, aber bereits von Hoppe-Seyler und Cohnheim[6]), sowie von Nasse und Grisson u. a. als unrichtig erkannt worden. Auch die Diastase des Pankreas, sowie das Invertin der Hefe spaltet nach Versuchen von Scheffer und Nasse[8]) das Salizin nicht. Ebensowenig das Blut und Extrakte der Magenschleimhaut (Scheffer[18])-Grisson[8])). Nur das Ferment, welches auch eine Reihe anderer Glykoside spaltet, vermag das Salizin zu zerlegen, nämlich das Emulsin.

*) Literaturverzeichnis am Ende der Arbeit.

Von der Richtigkeit dieser Tatsachen habe ich mich selbst noch einmal überzeugt. Eine 1—3% wässerige Lösung von Salizin wurde unter Zusatz eines Antiseptikums (Chloroform, Thymol, Toluol) mit wirksamem menschlichen Speichel in der Wärme digeriert.

Weiter liess ich 50 ccm einer 1% Salizinlösung mit 5 g fein zerkleinertem Pankreas vom Hunde, Schweine oder Rinde und 10 Tropfen 10% alkoholischer Tymollösung 2—24 Stunden in der Wärme stehen, dann wurde unter Zusatz von Essigsäure das Eiweiss durch Koagulation und Filtration entfernt. In der so erhaltenen Lösung und ebenso in der mit Speichel behandelten Salizinlösung wurde teils mit der Phenylhydrazinprobe auf Dextrose geprüft, teils nach Ausschütteln mit Äther im Ätherrückstand mit Eisenchlorid (Blaufärbung) auf Saligenin, stets ohne Erfolg.

Auch Extrakte der Dünndarmschleimhaut, welche in ähnlicher Weise geprüft wurden, enthielten kein Ferment, welches Salizin spaltete, ebensowenig wie Hefe, während beide Rohrzucker energisch invertierten.

Nur durch Emulsin (ich benutzte ein Präparat von C. A. F. Kahlbaum-Berlin) wurde das Salizin gespalten.

Ebenso wie Salizin verhielten sich Amygdalin. Auf Solanin, Arbutin und Querzitrin war auch das Emulsin ohne Wirkung.

Übersichtlich zeigt sich das Verhalten der geprüften Glykoside zu den betreffenden Fermenten auf folgender Tabelle.

Jeder Versuch wurde wiederholt angestellt.

Die positiven Resultate sind durch +, die negativen durch — markiert.

Tabelle No. I.

	Speichel	Hefe	Dünndarmschleimhaut	Pankreas	Emulsin
Salizin	—	—	—	—	+
Amygdalin . .	—	—		—	+
Querzitrin . . .	—	—		—	—
Solanin	—	—		—	—
Arbutin	—	—	—	—	—
Rohrzucker . .	—	+	+	—	—
Maltose	—	—	+	—	—
Laktose		—		—	

Hierdurch ist also mit völliger Sicherheit festgestellt, dass im Darmkanal weder vom Speichel, noch Pankreas, noch Darmschleimhaut Enzyme gebildet werden, welche das Salizin spalten. Nun ist es aber eine leicht festzustellende und bekannte Tatsache, dass auch beim gesunden Menschen nach innerlicher Darreichung von Salizin im Harn Salizylsäure erscheint. Irgendwo muss also die Spaltung von Salizin in Saligenin und Glykose erfolgen. Erfolgt sie schon im Lumen des Darmkanals, so kann dies nur durch die Fäulnis geschehen.

Die Zerlegung des Salizins durch die Fäulnis wurde in Übereinstimmung mit Angaben von J. Munk[14]) und Grisson[8]) durch folgenden Versuch bewiesen:

Versuch:

Es wurde eine Lösung hergestellt, welche in 250 ccm Wasser 2,5 g Pepton, 1,25 g Liebigs Fleischextrakt, 5 g Salizin und etwas Calciumcarbonat enthielt. Die Lösung wurde mit einer kleinen Menge Kaninchenkot geimpft und unverschlossen in der Wärme stehen gelassen. Nach 10 Tagen wurde die Lösung mit Schwefelsäure stark angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde teilweise abdestilliert und zur Entfernung von Säuren mit Natriumcarbonat geschüttelt. Dann wurde der Äther völlig abdestilliert. Es hinterblieb ein kristallinischer Rückstand von Saligenin. Eine Probe, in Wasser gelöst, färbte sich mit Eisenchlorid blau, die Kristalle hatten nach dem Umkristallisieren aus Benzol, den Schmelzpunkt des Saligenins (82—83 °).

Das Auftreten der Salizylsäure im Harn nach Eingabe von Salizin erklärt sich also dadurch, dass Salizin im Darm durch die Fäulnis gespalten wird, es zerfällt in Saligenin und Zucker, Saligenin wird resorbiert, weiterhin oxydiert und als Salizylsäure durch den Harn ausgeschieden.

$$C_6H_{11}O.\ C_6H_4CH_2OH + H_2O = C_6H_{12}O_6 + C_6H_4\begin{matrix}OH\\CH_2OH\end{matrix}$$

Salizin — Glykose — Saligenin

$$C_6H_4\begin{matrix}OH\\CH_2OH\end{matrix} + O_2 = C_6H_4\begin{matrix}OH\\CO\,OH\end{matrix} + H_2O$$

Saligenin — Salizylsäure.

Es war aber denkbar, dass auch ein Teil des Salizins unverändert resorbiert wurde, und erst in den Organen der Spaltung anheim fiel.

2. Wirkung von Organextrakten auf Salizin.

Ich stellte folgende Versuche an:

Etwa 20 g der fein zerkleinerten Leber oder Niere vom Mensch, Hund oder Kaninchen wurden mit 100 ccm Chloroformwasser dem 2 ccm 10% alkoholischer Thymollösung zugesetzt worden waren, etwa 24 Stunden bei Zimmertemperatur extrahiert. Von den Extrakten wurden 30 ccm mit 1 g Salizin 24 Stunden in der Wärme stehen gelassen. Nach Zusatz von etwas Kochsalz wurde im Wasserbade erhitzt und tropfenweise verdünnte Essigsäure hinzugefügt, bis das Eiweiss koagulierte. Das abgekühlte Filtrat wurde mit Äther ausgeschüttelt, der Äther ververdunstet, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Eisenchlorid geprüft. Blaufärbung bewies die Anwesenheit von Saligenin, d. h. die eingetretene Spaltung.

Es ergab sich, dass Blut und Muskel weder bei Kaninchen noch bei Hunden das Salizin zerlegen. Bei der Prüfung von Leber und Niere zeigte sich ein sehr auffallender Unterschied zwischen dem Hunde einerseits und Kaninchen, Hammel, Schwein, Rind andererseits. Von den Organen des ersteren wurde das Salizin gar nicht oder nur in Spuren zerlegt, von denen der letzteren dagegen in mehr oder grösserem Umfange. Der Ätherrückstand bei jenen war spärlich und gab keine oder nur schwache Eisenchloridreaktion, bei diesen war er reichlicher; beim Kaninchen blieb eine erhebliche Menge Substanz, die aus Benzol, wie Saligenin kristallisierte, starke Eisenchloridreaktion gab, aber einen etwas zu niedrigen Schmelzpunkt (75°) zeigte.

Auch die Leber des Menschen zerlegt das Salizin nur wenig, die Niere vielleicht gar nicht.

Als ich diese Beobachtungen bereits gemacht hatte, fand ich in einer sehr lesenswerten Dissertation, die von

H. Grisson unter der Leitung von O. Nasse gemacht worden war, ganz ähnliche Versuche.

Hier wurde der Brei von frischen Organen mit Salizin, Helizin und Arbutin versetzt und nach einiger Zeit untersucht, ob eine Spaltung eingetreten war. Es zeigte sich ebenfalls, dass Blut und Muskeln weder bei Hund noch bei Katze und Kaninchen auf Salizin, sowie Helizin und Arbutin einwirkten. Die Lunge von Hund und Katze zerlegte nur Arbutin, die Leber und Niere vom Hunde wirkte nicht auf Salizin, meist auch nicht auf Helizin, aber auf Arbutin; Leber und Niere des Kaninchens spaltete alle Glykoside, die Leber der Katze spaltete Helizin und Arbutin, Salizin wurde nicht geprüft. Abgesehen von den Unterschieden, welche dieselben Organe gegenüber den verschiedenen Glykosiden zeigten, Unterschiede, die uns hier im Augenblick nicht interessieren, tritt uns hier derselbe Unterschied der Leber und auch der Niere des Hundes gegenüber der des Kaninchens in bezug auf die Salizinspaltung gegenüber, den auch ich soeben beschrieb.

Gegen diese Versuche von Grisson liesse sich nur der Einwand erheben, dass sie ohne Zusatz eines Antiseptikums angestellt waren. Er fällt aber deswegen weniger ins Gewicht, weil die Versuche nur von kurzer Dauer waren und die Versuche mit den Organen des Hundes nicht in so typischer Weise negativ ausgefallen wären, wenn bei ihnen die Fäulnis eine wesentliche Rolle gespielt hätte.

Grisson versuchte auch mit Organextrakten die Spaltung der Glykoside zu erhalten. Er benutzte aber zur Extraktion Glyzerin und die mit diesen Extrakten ausgeführten Versuche fielen negativ aus. Es schien ihm deshalb, „als ob die wirksame Kraft sich nicht aus den

Zellen extrahieren liesse, dass sie entweder unlöslich ist oder mit den Zellen gleichzeitig abstirbt oder überhaupt nicht als Substanz vorhanden ist, sondern eine Funktion der lebenden Organzelle selbst darstellt".

Im Gegensatz hierzu zeigen meine Versuche, dass die Spaltung des Salizins und somit auch vermutlich die der betreffenden anderen Glykoside durch eine Substanz bewirkt wird, die sich den Organen durch Wasser entziehen lässt. Wir können also sagen, die Leber und Niere des Pflanzenfressers (Kaninchen, Hammel, Rind und Schwein) enthalten ein Salizin spaltendes Enzym, ein Emulsin, das in den Organextrakten der Fleischfresser in manchen Fällen gar nicht, in anderen nur mit schwacher Wirkung nachweisbar ist. Ähnlich dem Fleischfresser verhält sich der Mensch.

Diese Unterschiede der Fermentwirkung brauchen jedoch nicht notwendig auf einem verschiedenen Fermentgehalt zu beruhen, denn sie können auch dadurch sich erklären, dass in den Organen Substanzen enthalten sind, welche die Fermentwirkung in positivem oder negativem Sinne beeinflussen, sie hemmen oder verstärken. Die Möglichkeit, dass Stoffe in der Leber vorhanden sind, die in dieser Weise wirken, kann man nicht leugnen, umsoweniger als Grisson gezeigt hat, dass die Glykosidspaltung durch einen Stoff wie Chinin mehr oder weniger vollständig gehindert wird.

3. Das Verhalten des Salizins nach subkutanen Injektionen.

Schon Falk und Scheffer[18]) haben festgestellt, dass nach intravenöser Injektion beim Kaninchen im Harn Salizylsäure nachweisbar ist. Dagegen verhalten sich Hund und

mit ihm alle Carnivoren prinzipiell ganz anders. Hier gehe nach intravenöser Injektion keine Salizylsäure in den Harn über oder doch, nach Versuchen von Marme[12]), nur in Spuren, letzteres auch bei Katzen. Einen ähnlichen Unterschied fand auch ich. Beim Kaninchen trat nach subkutanen Injektionen von 1 g Salizin eine ziemlich starke Eisenchloridreaktion im Harn auf, sie fehlte bei Hund und Katze.

Diese Unterschiede entsprechen wieder den Unterschieden, welche die Organextrakte bei ihrer Einwirkung auf Salizin zeigen. Es liegt daher nahe anzunehmen, dass auch im Leben die Organe der Pflanzenfresser mit grösserer Energie das Salizin und ähnliche Glykoside spalten als Fleischfresser.

Bemerkt sei noch, dass nach Versuchen von Marme[12]) bei Fröschen in den Lymphsack injiziertes Salizin nur gespalten, nicht oxydiert wird. Die Spaltung tritt auch ein nach Exstirpation von Leber und Milz.

4. Das Verhalten des Salizins nach Aufnahme vom Darmkanal.

Wenn ein Glykosid in den Magendarmkanal eingeführt wird, so sind folgende Möglichkeiten vorhanden:

1. Ein Teil des Glykosids wird
   a) unzerlegt resorbiert und unzerlegt mit dem Harn ausgeschieden;
   b) in den Organen wie nach subkutaner Injektion zerlegt.
2. Ein Teil wird im Darm zerlegt. Die Spaltungsprodukte können, soweit sie nicht wie der Zucker verbrannt werden, in mehr oder weniger veränderter Form durch den Harn ausgeschieden werden.

Scheffer[18]) und Grisson[8]) nehmen an, dass Glykoside schon im Magen resorbiert werden können. Dies ist nach den Vorstellungen, die wir heutzutage von der Funktion des Magens haben, nicht sehr wahrscheinlich. Jene Forscher kamen zu ihrer Annahme anscheinend nur dadurch, dass ein Teil der Glykoside unverändert in den Harn übergeht und sie diese Tatsache nicht für vereinbar hielten mit den Beobachtungen über die Zerlegung der Glykoside im Darmkanal. Mir scheint dies aber sehr wohl möglich. Enzyme, welche Glykoside spalten, sind, wie wir sahen, im Darmkanal nicht vorhanden. Eine Spaltung kann hier nur durch die Fäulnis bewirkt werden. Diese beginnt aber normalerweise erst in den unteren Teilen des Dünndarms und hat ihren Hauptsitz im Dickdarm. Es bietet sich also für die Glykoside im oberen Teil des Dünndarms ausreichend Gelegenheit zur Resorption ohne vorherige Spaltung, und auch wenn die Möglichkeit zur Zersetzung durch Fäulnis vorhanden wäre, so könnte vielleicht ein grösserer Teil in der Zeiteinheit resorbiert als durch Fäulnis zerlegt werden.

Sehen wir nun, wie sich die Ausscheidung des Salizins nach Darreichung per os gestaltet.

Dass ein Teil des Salizins unverändert in den Harn übergeht, wurde von Ranke[17]) und Weith[20]) nachgewiesen.

Von den Spaltungsprodukten, die im Darm oder in den Geweben entstehen, wird der Zucker im Darm der Milchsäuregärung verfallen oder in den Geweben verbrannt werden.

Das Saligenin verhält sich folgendermassen:

Eine kleine Menge Saligenin geht nach den Versuchen von Grisson möglicherweise unverändert in den Harn über. Salizylaldehyd oder Saliretin enthält der Harn nicht.

Ein erheblicher Bruchteil wird in Form von Äther-Schwefelsäuren ausgeschieden. Nach Grissons Versuchen am Hunde betrug ihre Menge 30—43 % des im Salizin eingeführten Saligenins.

Ein Teil des Saligenins wird zu Salizylsäure oxydiert und teils frei und teils als Salizylursäure im Harn gefunden.

Auch ich konnte aus dem Harn von Kaninchen sowohl nach Eingabe von Salizin wie Saligenin Salizylsäure leicht gewinnen.

Nach Eingabe von Salizin beobachtete ich beim Kaninchen zugleich eine Linksdrehung des Harns, die von gepaarter Glykuronsäure herrühren konnte, oder davon, dass ungespaltenes Salizin in den Harn überging. Salizin hat eine Drehung von $[\alpha]_D$—62,5°.

Versuch:

Ein Kaninchen erhielt am ersten Tage 2 g, am folgenden Tage 4 g Salizin. Der Harn drehte links. Am dritten Tage nach der Salizindarreichung war die Linksdrehung verschwunden. Der gesamte Harn wurde mit Bleizucker, das Filtrat des Bleizuckerniederschlages mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Dieser Niederschlag enthielt die linksdrehende Substanz und einen Teil der freien Salizylsäure. Der Bleiniederschlag wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt, die Lösung eingeengt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand hatte nach dem Umkristallisieren den Schmelzpunkt von 154—155°. Seine Lösung färbte sich mit Eisenchlorid violettrot, bestand also aus Salizylsäure (Schmelzpunkt 155—166°). Der Nachweis von Glykuronsäure gelang nicht.

Die Linksdrehung des Harns nach Eingabe von Salizin fand sich nicht bei Hunden, Katzen und Mensch.

Versuch:

Zwei Kaninchen, die mit Milch und Semmel gefüttert wurden, erhielten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je

2 g Saligenin. Der Harn drehte auch in diesem Falle links. Vermutlich durch gepaarte Glykuronsäure. Er wurde zum Sirup eingedampft und mit Alkohol extrahiert. Der Rückstand des Alkoholextraktes wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde teilweise verdunstet und die ätherische Lösung mit kohlensaurem Natrium geschüttelt. Aus der alkalischen Lösung wurde Salizylsäure gewonnen. Der mit Natriumcarbonat geschüttelte Äther hinterliess nach dem Verdunsten einen kristallinischen Rückstand, der überwiegend aus Saligenin bestand, er schmolz nach dem Umkristallisieren bei 77—78° und färbte sich mit Eisenchlorid blau. Ob das Saligenin frei im Harn enthalten war, oder ob es beim Schütteln der schwefelsauren Lösung aus gepaarten Verbindungen abgespalten wurde, möchte ich nicht entscheiden.

Ein Vergleich der Eisenchloridreaktion, welche im Harn des Kaninchens nach subkutaner Injektion und Darreichung per os erhalten wurde, zeigte, dass die Salizylsäureausscheidung nach letzterer viel stärker war als nach ersterer.

Ein ähnlicher Unterschied zeigte sich auch beim Hunde. Während bei direkter Prüfung mit Eisenchlorid die Salizylsäurereaktion im Harn nach subkutaner Injektion negativ ausfiel, war sie nach der Eingabe per os sehr deutlich. Diese Unterschiede scheinen darauf hinzudeuten, dass die Spaltung des Salizins im Darm durch die Fäulnis in grösserem Umfange stattfindet als die durch das Emulsin der Organe.

Die Spaltung im Darm erfolgt beim Menschen anscheinend schon im Dünndarm. Ich gab zwei Patienten mit Anus praeternaturalis, bei denen die Fistel im unteren Teile des Dünndarms lag, je 2 g Salizin mit der Nahrung; bei beiden trat die Salizylsäurereaktion im Harn auf. Dasselbe war der Fall bei einer dritten Patientin, deren

Fistel in der Flexura coli sinistra lag. Brachte ich dieselbe Menge Salizin durch die Fistel in das distale Ende des Darms, so war die Reaktion negativ. Im leeren Dickdarm fand also anscheinend keine Spaltung und auch keine Resorption des Salizins statt, oder vielleicht so langsam, dass das resorbierte Saligenin sofort vollständig an Schwefelsäure gebunden und so vor der Oxydation im Organismus geschützt wurde.

Die Spaltung des Salizins beginnt auch beim Hunde schon im oberen Teile des Dünndarms. Hier fand Marmé das Saligenin nach Aufnahme von Salizin in der Schleimhaut. Auch ich fand es kurz nach dem Tode in der Dünndarmschleimhaut einer Katze, die 20 Stunden nach Eingabe von 2 g Salizin gestorben war. Ihre Leber und Niere enthielten Salizylsäure. Im unteren Teile des Dünndarms soll nach Marmé das Salizin nicht zersetzt werden. Er schliesst dies daraus, dass er eine 5 % Salizinlösung, die er Hunden in die untere Darmhälfte injizierte, noch nach 2 Stunden unverändert fand. Die Bakterien können im Darm die Spaltung des Salizins vielleicht begünstigen, aber für sich allein seien sie nicht imstande, das Salizin zu zerlegen. Dass diese Ansicht nicht richtig ist, zeigt der oben erwähnte Fäulnisversuch, und dass unverändertes Salizin sich im Darm fand, beweist nicht, dass nicht ein Teil gespalten und resorbiert wurde.

Ich versuchte nun festzustellen, ob mit der Zunahme der Darmfäulnis auch die Salizinspaltung im Darm eine grössere wird.

Ich nahm zwei Kaninchen, das eine wurde normal ernährt, das andere erhielt morgens und abends 100 g Milch mit der Schlundsonde. Durch die Milchdiät wird nach Versuchen von Knieriem die Fäulnis im Dünndarm des Kaninchens gesteigert. Das war, wie die allmähliche

Zunahme des Indoxyls im Harn zeigte, auch hier der Fall. Als die Fäulnis bei dem einen Kaninchen eine gewisse Stärke erreicht hatte, während sie beim anderen kaum merkbar war, erhielten beide je 2 g Salizin. Der Harn wurde bei beiden in gleicher Weise eingedampft, mit Alkohol extrahiert, der Alkoholextrakt mit Schwefelsäure stark angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand wurde in Wasser gelöst, mit Natronlauge genau neutralisiert und auf das gleiche Volumen aufgefüllt. Bei Zusatz von Eisenchlorid konnte ich keinen wesentlichen Unterschied festzustellen. Dies ermutigte mich nicht, die Untersuchungen in der angegebenen Richtung fortzusetzen. Die Zerlegung des Salizins ist im Darm des normal ernährten Kaninchens anscheinend schon eine maximale.

Es zeigte sich weiter, dass nach der Darreichung von Salizin per os die Ausscheidung von Salizylsäure beim Pflanzenfresser eine stärkere ist als beim Fleischfresser. Der Grund hierfür kann ein doppelter sein: erstens ist, wie wir gesehen haben, die Wirkung der Organe auf das Salizin eine stärkere beim Pflanzenfresser als beim Fleischfresser. Zweitens ist auch im allgemeinen, wie bekannt, die Fäulnis im Darmkanal beim Pflanzenfresser eine grössere.

5. Verhalten des Salizins beim Hunde nach der Pankreasexstirpation.

Nachdem ich mir so eine Kenntnis von dem Verhalten des Salizins bei normalen Tieren verschafft hatte, stellte ich den folgenden Versuch an einem Hunde an, dem ich das Pankreas exstirpiert hatte.

Eine Hündin, der am 19. XII. 1906 das Pankreas herausgenommen worden war, erhielt am 29. XII. 1906,

am 2., 3., 4. I. 1907 je 2 g Salizin. Der Harn wurde eingedampft, mit Alkohol extrahiert, der Alkoholextrakt wieder mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherextrakt mit Natriumcarbonatlösung geschüttelt. Diese nahm die Salizylsäure auf, ihre Menge erschien aber nicht wesentlich verschieden von der eines normalen Hundes nach Eingabe derselben Salizinmenge zu sein. Der von Salizylsäure befreite Ätherextrakt gab nach Verdunsten des Äthers in Wasser gelöst, mit Eisenchlorid Blaufärbung, enthielt also Saligenin.

Diese Versuche setzte ich nicht weiter fort, da sie im Einverständnis mit mir von meinem Landsmann Chōsaburō Kusumoto in anderer Weise weiter geführt werden. Ich prüfte aber die Lebern von drei anderen Hunden, denen das Pankreas exstirpiert worden war. In derselben Weise wie früher extrahierte ich sie mit Chloroformwasser, dem etwas Thymol hinzugefügt war und digerierte wieder 20 g des Extraktes mit 1 g Salizin, säuerte mit Essigsäure schwach an, koagulierte das Eiweiss unter Erhitzen, filtrierte, schüttelte das Filtrat mit Äther und prüfte den Ätherrückstand mit Eisenchlorid auf Saligenin.

1. Versuch. 4. IV. 1907. Pankreasexstirpation. Starke Zuckerreaktion des Harns. Tod 12. IV. 1907 durch Perforation des Duodenums. Leber etwa 3 Stunden nach dem Tode untersucht.
2. Versuch. 18. IV. 1907. Pankreasexstirpation. Zuckergehalt des Harns 5—8,6 %. Tod 24. IV. 1907. Leber kurz nach dem Tode herausgenommen.
3. Versuch. 6. VI. 1907. Pankreasexstirpation. Zuckergehalt des Harns 3—5 %. 13. VI. 1907 bei drohendem Tode geschlachtet.

4. Versuch. 26. VI. 1907. Pankreasexstirpation.
1. VII. 1907 kurz nach dem Tode die Leber herausgenommen.

In allen diesen Versuchen fiel die Reaktion auf Saligenin positiv aus. Die Leberextrakte hatten also das Salizin zerlegt. Diese Zerlegung war in Versuch 1 und besonders in 3 eine starke. Es hinterblieb bei letzterem Versuch ein wägbarer kristallinischer Rückstand beim Verdunsten des Äthers. Hier wurde auch schon nach 2 Stunden eine Spaltung nachgewiesen.

Im Versuch 4 war die Spaltung erst nach 16 Stunden nachweisbar. In Versuch 1 und 2 war erst nach etwa 16 Stunden geprüft worden.

Zur Kontrolle stellte ich noch einmal eine Reihe von Versuchen mit Lebern von normalen Hunden zum Teil gleichzeitig mit den Lebern der diabetischen Hunde an. In einem dieser Versuche war die Leber nach dem Tode mit Wasser gründlich ausgewaschen worden. Diese Versuche waren wieder alle negativ.

Um zu sehen, ob vielleicht ein Hemmungsstoff in den Extrakten der normalen Lebern enthalten war, erwärmte ich einen Teil der Extrakte eine Stunde auf 50° C. im Wasserbade und liess das Filtrat auf Salizin einwirken — ohne Erfolg. Dagegen war das in gleicher Weise gewonnene Filtrat des Leberextraktes vom diabetischen Hunde des Versuchs 3 und 4 wirksam. Es spaltete innerhalb 16 Stunden.

In einigen weiteren Versuchen prüfte ich eine Mischung von 20 ccm Leberextrakt und 2 ccm Pankreasextrakt bezw. 20 ccm Pankreas- und 2 ccm Leberextrakt von normalen Hunden, auch hier ohne eine Spaltung des Salizins zu beobachten.

Ich muss es demnach als ein sicheres Resultat betrachten, dass in der Leber von Hunden nach der Exstirpation des Pankreas eine Emulsinwirkung nachweisbar ist, die sich bei normalen Hunden nicht findet.

Die weitere Untersuchung soll sich auf das Verhalten der Leberextrakte pankreasloser Hunde zu anderen Glykosiden erstrecken, sowie auf das Verhalten zu gepaarten Glykuronsäuren, auch soll eine Methode gesucht werden, um die Stärke dieser Fermentwirkung zahlenmässig auszudrücken.

Fasse ich das wesentliche Ergebnis meiner Beobachtungen zusammen, so ist es folgendes:

1. Im Darmkanal finden sich keine emulsinähnlichen Enzyme, welche Glykoside, im besonderen Salizin zerlegen.

2. Das Salizin wird im Darmkanal durch die Fäulnis gespalten.

3. Die Organe der Pflanzenfresser enthalten ein Enzym, welches Glykoside, im besonderen Salizin, spaltet. In den Organen der Fleischfresser ist dieses unter normalen Verhältnissen nicht nachweisbar oder jedenfalls erheblich schwächer.

4. Nach subkutaner Eingabe von Salizin, wie nach Eingabe per os ist die Salizylsäureausscheidung beim Pflanzenfresser stärker als beim Fleischfresser.

5. Die Exstirpation des Pankreas ist beim Hunde anscheinend ohne Einfluss auf die Ausscheidung der Salizylsäure. Sie scheint aber die Emulsinwirkung der Leber in einer bisher noch nicht erklärbaren Weise zu beeinflussen.

Literatur.

1. E. Baumann und E. Herter, Über die Synthese von Ätherschwefelsäuren und das Verhalten einiger aromat. Substanzen im Tierkörper. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. I, p. 244, 1877/78.
2. E. Baumann, Pflüg. Archiv, Bd. 13.
3. Bertagnini, Liebig und Wöhler, Annal., Bd. 97, p. 248, 1856, zit. nach Grisson.
4. A. Buchwald, Über den therapeutischen Wert des Salizins. Habil.-Schrift, Breslau 1878.
5. F. Charlier, Sur le dédoublement de la phlorizine au niveau du rein. Compt. rend. Soc. de Biol., Bd. 53, S. 449.
6. J. Cohnheim, Zur Kenntnis der zuckerbildenden Fermente. Virchows Archiv, Bd. 28, p. 252, 1863.
7. Jayme Ferreira, Nouveaux signes pour determiner l'insuffisance pancréatique. Ref. in Münch. med. Wochenschrift No. 20, p. 992, 1906.
8. H. Grisson, Über das Verhalten der Glykoside im Tierkörper. Inaug.-Diss., Rostock 1887. Maly, Jahrb. f. Tierchemie 17, p. 91, 1887.
9. E. Gérard, Sur le dédoublement de l'amygdaline dans l'économie. Compt. rend. Soc. de Biol., Bd. 53, p. 99, 1901.
10. M. Gonnermann, Über das Spaltungsvermögen von Leberhistozym und einiger Enzyme auf einige Glykoside und Alkaloide. Pflüg. Archiv, Bd. 113, S. 168, 1901.
11. Leroux, Jahresbericht der Chemie 1837, p. 283.

12. Marmé, Beobachtungen zur Pharmakologie des Salizins. Göttingen Nachr. No. 7, Ref. im Malyschen Jahresber. 1878, p. 193.

13. Moitessier, zit. nach W. Marmé.

14. S. Munk (E. Salkowski), Über die Einwirkung des Wassers und ihre Beziehung zu den fermentiven Spaltungen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. I, p. 367.

15. O. Nasse, Untersuchungen über die umgeformten Fermente. Pflüg. Archiv f. Physiol., Bd. XI, p. 156, 1875.

16. Nencki, Reichert und Du-Bois-Reymond, Archiv 1870, p. 404.

17. H. Ranke und Erdmann, Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 56, p. 15, 1852, zit. nach Grisson.

18. Scheffer, Das Salizin. Inaug.-Diss., Marburg 1860, zit. nach Grisson.

19. Staedeler, Jahresbericht der Chemie 1857, p. 559.

20. Weith, Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft, Bd. 10, p. 979, 1877.

Lebenslauf.

Kaoru Omi, evangelischer Konfession, wurde am 23. September 1874 zu Tango im Regierungsbezirk Kioto (Japan), seinem Wohnort, geboren. Nach Aneignung einer den hiesigen Gymnasiallehrplänen entsprechenden allgemeinen Bildung hat er von 1892—1897 das medizinische Studium an der Medizinischen Akademie zu Kioto absolviert. Darauf war er bis 1903 chirurgischer Assistent der Professoren Jnoko und Jto an der Kaiserlichen Klinik zu Kioto, und von 1903 bis Herbst 1905 als Lehrer an der medizinischen Schule zu Taihoku auf Formosa tätig. Dann reiste er nach Deutschland, um sich in der ärztlichen Wissenschaft zu vervollkommnen und studierte zu diesem Zwecke seit Februar 1906 bis Mai 1907 bei Geheimrat Prof. Dr. Garrè an der Königlichen chirurgischen Universitätsklinik zu Breslau. Er war hier vom Oktober bis Dezember 1906 als Volontärassistent in der Klinik tätig. Seit Mai 1906 arbeitet er auch bei Professor Dr. Röhmann im chemischen Laboratorium des physiologischen Instituts zu Breslau.

Während seines Breslauer Aufenthaltes hörte er die Vorlesungen der Herren:

Garrè, Küstner, Anschütz, Ponfick, Neisser, Zieler.

Allen diesen Herren, meinen verehrten Lehrern, insbesondere aber meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geheimrat Prof. Dr. Garrè, sowie Herrn Prof. Dr. Hürthle und Herrn Prof. Dr. Röhmann spreche ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aus.